

СТАН ГЛУТАТИОНОВОЇ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В ТКАНИНАХ ПЕЧІНКИ, СЕЛЕЗИНКИ, МОЗКУ ЩУРІВ ПРИ ЗЛОЯКІСНОМУ РОСТІ ЗА УМОВ ВВЕДЕННЯ ДОСЛІДНОГО ПРЕПАРАТУ

© Я. Б. Расцька, Є. Д. Марінін, О. М. Савчук

Показано динаміку середніх об'ємів карциноми Герена у щурів при порівняльному застосуванні двох варіантів доз препарату «ГРІН», найбільш ефективною експериментально встановленою дозою була 68 мг/кг. Визначено патологічні порушення стану глутатіонової антиоксидантної системи за умов злоякісного росту, при введенні препарату «ГРІН» спостерігали нормалізацію досліджуваних показників тканинах печінки, селезінки та мозку

Ключові слова: злоякісний ріст, глутатіонредуктаза, глутатіонпероксидаза, відновлений глутатіон

The dynamics of average volumes of Guerin's carcinoma for rats was shown with the comparative use of two doses of experimental drug "GREEN". Experimentally most effective dose was 68 mg/kg. The pathological violations of glutathione antioxidant system in the conditions of malignant growth for the injection of drug "GREEN" were determined. The normalization of investigated factors was observed in the rat's tissues of liver, spleen and brain.

Keywords: malignant growth, glutathione reductase, glutathione peroxidase, reduced glutathione (GSH)

1. Вступ

Онкологічні захворювання серед населення різних країн досягли загрозливого рівня. Вибір вірної стратегії лікування та розробка його нових способів потребує розуміння біохімічних механізмів виникнення злоякісних новоутворень, з'ясування яких є актуальною проблемою фундаментальної біології, медицини та онкології [1, 2].

На сьогоднішній день експериментальними і клінічними спостереженнями переконливо доведена перспективність використання засобів природного походження в комбінованій терапії онкологічних захворювань. Особливий інтерес викликають препарати, які підвищують протипухлинну резистентність, перешкоджають розвитку метастазів і рецидивів пухлин, знижують токсичні прояви хіміотерапії. Отже, застосування препаратів здатних нормалізувати стан фізіологічної антиоксидантної системи і підвищити здатність організму протистояти пухлинному процесу є важливим для онкології [2–5].

Серед біоантиоксидантів глутатіон займає важливе місце як сульфгідрильна сполука, інактивувати вільні радикали і контролювати інтенсивність окислювально-відновних процесів. Тому стан глутатіонової антиоксидантної системи визначає антиокислювальний потенціал тканин, і може бути показником загальної реактивності організму при різноманітних патологічних станах [6, 7]. Пухлинний процес радикально змінює фізіологічний і біохімічний гомеостаз організму, впливає на концентрацію глутатіону та активність глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази [8–10].

2. Літературний огляд та постановка проблеми

Проблема рака багатогранна, у її рішенні беруть участь медики різних спеціальностей і представники інших наук: біологи, генетики, біохіміки, фармакологи, соціологи, психологи, етнографи і багато

інших. На сьогодні накопичений величезний науковий і статистичний матеріал з різних питань, що стосуються причин виникнення, захворюваності й смертності від злоякісних пухлин. За останні десятиліття медицина збагатилася новими знаннями й досвідом у лікуванні цієї хвороби [11, 12].

Онкологічні захворювання серед населення різних країн досягли загрозливого рівня [9]. В Україні така тенденція прискорюється активними чинниками забрудненого довкілля, зокрема, внаслідок аварії на ЧАЕС. Вибір вірної стратегії лікування та розробка його нових способів потребує розуміння молекулярних механізмів виникнення злоякісних новоутворень, з'ясування яких є актуальною проблемою фундаментальної біології, медицини та онкології.

Злоякісні пухлини розвиваються на фоні перебудови нейрогуморального і метаболічного статусу організму [5]. В умовах злоякісного росту пухлина інтенсивно накопичує біоантиоксиданти з крові, забезпечуючи тим самим умови для подальшої пухлинної прогресії і росту. При цьому ресурси фізіологічної антиоксидантної системи (ФАОС) виснажуються, протипухлинна реактивність організму знижується, що є передумовою подальшої пухлинної прогресії [13, 14].

Застосування препаратів здатних нормалізувати стан фізіологічної антиоксидантної системи і підвищити здатність організму протистояти пухлинному процесу є важливим для онкології [1, 2, 8].

Одним з таких препаратів є «ГРІН»- розроблений компанією «Ворлд гринизейшен систем» Україна, представляє собою порошкову форму очищених білкових фракцій голонтурії дельфосхідної і вермікультури, зроблених по спеціальній технології (неферментативній, багатоступінчатій, низькотемпературній), що дозволить уникнути денатурації білків, збільшити їх біодоступність, зберегти глобулярний стан з повним збереженням регуляторних пептидів ядерних ДНК та їх функціональних якостей.

3. Мета та задачі дослідження

Метою нашої роботи було дослідження вмісту відновленого глутатіону та активність глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази в органах та тканині щурів з карциномою Герена у динаміці її росту при введенні препарату «ГРІН».

Для досягнення поставленої мети були вирішені наступні задачі:

– дослідити динаміку середніх об'ємів карциноми Герена у щурів при порівняльному застосуванні двох варіантів доз препарату «ГРІН»;

– визначити порушення стану глутатіонової антиоксидантної системи в тканинах печінки, селезінки та мозку за умов злоякісного росту КГ;

– дослідити вплив препарату на вміст відновленого глутатіону, активність глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази в тканинах печінки селезінки, мозку за умов КГ.

4. Предмет і методика досліджень

Методика дослідження – досліди проводились на 130 білих лабораторних щурах-самках масою 180 ± 20 г, яких утримували на стандартній дієті віварію. Тваринам трансплантували карциному Герена шляхом підшкірної ін'єкції у ділянку стегна задньої кінцівки 20 %-ної суспензії пухлинних клітин на 0,9 %-ному розчині NaCl, отриманих від щуродонора [6, 15]. Частині тварин щоденно протягом 25-ти діб після прищеплення пухлини вводили дослідний препарат в різних дозах. Піддослідні тварини були розділені на 5 груп: 1 – контроль, інтактні щури, що отримували розчин NaCl – 1 мл; 2 – щури з прищепленою карциномою Герена, що отримували розчин NaCl – 1 мл; 3 – щури з прищепленою карцино-

мою Герена, що отримували препарат препарату «ГРІН» в дозі 45 мг/кг; 4 – щури з прищепленою карциномою Герена, що отримували препарат препарату «ГРІН» в дозі 68 мг/кг; На 7-му добу після прищеплення починали визначати об'єм пухлини до 25 доби. Об'єм пухлини визначали за формулою: $V = (a+b)^3 / 16$, де a – більший діаметр пухлини, b – менший діаметр пухлини. Тварин під легким ефірним наркозом декапітували через 25 діб після перевивання пухлин. Для отримання сироватки крові периферичну кров витримували впродовж однієї год. в термостаті при температурі 37°C та однієї год. при температурі $+4^\circ\text{C}$. Сироватку крові відбирали після центрифугування крові при 1500 g. через 10 хв. Активність глутатіонпероксидази (ГП) визначали за методом на визначенні ступеня накопичення окисненої форми глутатіону. Активність глутатіонредуктази (ГР) оцінювали згідно [1] по ступеню зменшення вмісту НАДФН в ході реакції відновлення окисненого глутатіону. Вміст відновленого глутатіону визначали згідно [15] у реакції з 5,5' дитіо-біс-2-нітробензойною кислотою з утворенням забарвленого в жовтий колір аніону 2-нітро-5-тіобензоату. Статистичну обробку результатів проводили за t-критерієм Ст'юдента. Для відповідних розрахунків використовували стандартний пакет програм статистичного аналізу Microsoft Excel. Вірогідною вважалась різниця, якщо значення $P < 0,05$ [16].

5. Результати досліджень та обговорення

На першому етапі наших досліджень, було досліджено вплив препарату на злоякісний ріст у щурів з прищепленою карциномою Герена. В ході дослідження були отримані наступні дані (табл. 1).

Таблиця 1

Середні об'єми (см^3) карциноми Герена (КГ) у щурів при застосуванні дослідного препарату «ГРІН» ($M \pm m$, $n=10$)

Групи тварин Доба, після прищеплення пухлини	КГ (1мл NaCl)	КГ+«ГРІН» в дозі 45 мг/кг	КГ+«ГРІН» в дозі 68 мг/кг
8	$4,16 \pm 0,12$	$1,9 \pm 0,21^*$	$1,35 \pm 0,01^*$
11	$15,7 \pm 2,11$	$14,0 \pm 10,05$	$8,19 \pm 0,16^*$
15	$33,12 \pm 3,01$	$27,21 \pm 1,16$	$20,11 \pm 0,92^*$
19	$61,13 \pm 5,06$	$51,34 \pm 3,19$	$29,14 \pm 1,77^*$
23	$91,35 \pm 26,15$	$64,18 \pm 4,29$	$39,11 \pm 2,25^*$

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з КГ; КГ – карцинома Герена

Нами було показано, що дослідний препарат має стабілізуючий вплив на злоякісний ріст карциноми Герена. Даний ефект спостерігався переважно на 18 та 23 добу після перещеплення пухлини, порівняно з пухлинним контролем (карцинома Герена).

При порівняльному вивченні трьох варіантів доз дослідного препарату на щурів з прищепленою карциномою Герена, ми дійшли висновку. Найбільш

ефективною експериментально встановленою дозою є 45 мг/кг, дане спостереження було зроблене за двома критеріями: величина гальмування росту пухлини та збільшення тривалості життя щурів по відношенню до дослідного контролю.

Для дослідного препарату потребує детального вивчення біохімічних механізмів, це дозволить встановити механізм даного препарату.

Таблиця 2

Активність глутатіонпероксидази в мкмоль НАДФ/мг білка*хв та глутатіонредуктази в ГССГ/мгбілка*хв, вміст відновленого глутатіону мкмоль/мг білка ($M \pm m$, $n=10$)

Показники	Контроль	КГ	КГ+ГРІН 45 мг/мл	КГ+ГРІН 68 мг/мл
	Печінка			
Активність глутатіонредуктази, мкмоль НАДФН/мг білка*хв	0,406±0,01	0,129±0,011	0,475±0,05*	0,255±0,09*
Активність глутатіонпероксидази, нмоль ГССГ/мг білка*хв	71,145±5,81	92,925±5,81	127,04±13,07*	169,85±17,43*
Вміст відновленого глутатіону, мкмоль/мг білка	0,06375±0,004	0,1178±0,06	0,0867±0,053*	0,1715±0,01*
	Селезінка			
Активність глутатіонредуктази, мкмоль НАДФН/мг білка*хв	0,142±0,03	0,447±0,011	0,1185±0,0001	0,251±0,01
Активність глутатіонпероксидази, нмоль ГССГ/мг білка*хв	140,835±5,81	135,03±43,56	73,325±30,49*	91,47±26,14*
Вміст відновленого глутатіону, мкмоль/мг білка	0,1011±0,058	0,1375±0,052	0,1261±0,0067*	0,0887±0,321*
	Мозок			
Активність глутатіонредуктази, мкмоль НАДФН/мг білка*хв	0,045±0,05	0,2205±0,039	0,2875±0,015*	0,226±0,062*
Активність глутатіонпероксидази, нмоль ГССГ/мг білка*хв	76,71±9,2	82,03±7,18	67,515±10,17*	63,16±10,16*
Вміст відновленого глутатіону, мкмоль/мг білка	0,11775±0,0421	0,0924±0,354	0,09475±0,0133	0,1214±0,0253

Тому наступним етапом наших досліджень було визначення активності глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази та вмісту відновленого глутатіону в тканинах печінки, селезінки та мозку при злоякісному рості за умов введення дослідного препарату (табл. 2).

При дослідженні тканин печінки були отримані наступні результати: за умов розвитку КГ активність глутатіонредуктази зросла на 213 %, активність глутатіонпероксидази знизилась на 23,4 %, концентрація відновленого глутатіону впала на 45,8 %, порівняно з контролем (інтактні щури, які отримували розчин NaCl). Для тканин печінки, за умов злоякісного росту більш ефективною була доза препарату ГРІН 45 мг/мл, на це вказує зниження активності глутатіонредуктази порівняно з КГ (щури з карциномою Герена, які не отримували препарат). При вказаній дозі активність глутатіонпероксидази також зни-

жувалась на 26,8 %, вміст відновленого глутатіону підвищувався на 35,7 % порівняно з КГ.

Було визначено активність ферментів глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази та вмісту відновленого глутатіону в тканинах селезінки. Отримані наступні результати: при розвитку КГ активність глутатіонредуктази знизилась на 68,3 %, активність глутатіонпероксидази підвищилась на 4,2 %, концентрація відновленого глутатіону впала на 54,15 %, порівняно з інтактними щурами. При дослідженні тканин селезінки, за умов злоякісного росту ефективнішою була доза препарату ГРІН 68 мг/мл, що визначалось підвищенням активності глутатіонредуктази на 78,2 %, активність глутатіонпероксидази також зросла на 47,6 % вміст відновленого глутатіону підвищувався на 55 % порівняно з КГ.

При розвитку злоякісного росту в тканинах мозку спостерігали наступні зміни. Активність глутатіо-

нредуктази знизилась на 79,6 %, активність глутатіонпероксидази знизилась на 64,9 %, концентрація відновленого глутатіону впала на 27,4 %, порівняно з інтактним контролем. Для тканин мозку, за умов КГ, ефективною була доза препарату ГРІН 45 мг/мл, на це вказує зниження активності глутатіонредуктази на 23,1 %, активність глутатіонпероксидази підвищилась на 21,5 %, вміст відновленого глутатіону підвищувався на 1,7 % порівняно з КГ (пухлинний контроль).

Як видно з результатів у тканинах печінки, зростає концентрація відновленого глутатіону порівняно з КГ, який являється коферментом для глутатіонпероксидази [17, 18]. Маючи пероксидазну активність, даний фермент відновлює активні форми кисню, захищаючи тим самим клітину. Зменшення активності глутатіонпероксидази у клітинах печінки може бути пояснено введенням експериментального препарату, який є природнім антиоксидантом і неактивує активні форми кисню [19, 20], натомість глутатіонредуктаза, фермент який перетворює окислену форму глутатіону, у відновлену [21, 22], також втрачає активність, це визначається підвищенням відновленої форми глутатіону, та зменшення використання його, як кофермент ферментами глутатіонової системи захисту [23, 24]. Для клітин селезінки, спостерігалось підвищення активності обох досліджуваних ферментів, і зростання концентрації відновленого глутатіону, можливою причиною є гіперфункціональність викликана впливом карциноми Герена на організм. Для клітин мозку зростала активність глутатіонпероксидази, і знижувалась активність глутатіонредуктази, концентрація відновленого глутатіону була на схожих рівнях із контрольною групою (інтактні щури), що вказує на стабілізуючий ефект експериментального препарату. Наведені дані вказують на активацію, та нормалізацію глутатіонової системи захисту. Розбіжність у ефективності досліджуваних доз, може виникати через різницю метаболічних реакцій в клітинах даних тканин, а також функціональності в організмі. Подальше дослідження механізмів впливу даного препарату на інші показники дозволить визначити найбільш ефективну дозу.

6. Висновки

Показано динаміку середніх об'ємів карциноми Герена у щурів при порівняльному застосуванні двох варіантів доз препарату «ГРІН» найбільш ефективною експериментально встановленою дозою була 68 мг/кг.

Визначено, що за умов злоякісного росту відбувались патологічні порушення стану глутатіонової антиоксидантної системи в тканинах печінки, селезінки та мозку. Встановлено, що для тканин печінки за умов розвитку КГ більш ефективною була доза препарату ГРІН 45 мг/мл, при дослідженні тканин селезінки, за умов злоякісного росту ефективнішою була доза препарату ГРІН 68 мг/мл, для тканин мозку, за умов КГ, ефективною була доза препарату ГРІН 45 мг/мл, що визначалось нормалізацією досліджуваних показників.

Література

1. Кавецкий, Р. Е. Реактивность организма и опухолевый рост [Текст] / Р. Е. Кавецкий. – Киев: Наук. думка, 1981. – 432 с.
2. Di Pietro, G. Glutathione S-transferases: an overview in cancer research [Text] / G. Di Pietro, L. A. V. Magno, F. Rios-Santos // Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. – 2010. – Vol. 6, Issue 2. – P. 153–170. doi: 10.1517/17425250903427980
3. Bagchi, D. Protective effects of grape seed proanthocyanidins and selected antioxidants against TPA-induced hepatic and brain lipid peroxidation and DNA fragmentation, and peritoneal macrophage activation in mice / D. Bagchi, A. Garg, R. L. Krohn, M. Bagchi, D. J. Bagchi, J. Balmoori, S. J. Stohs // Gen. Pharmac. – 1998. – Vol. 30, Issue 5. – P. 771–776.
4. Барабой, В. А. Перекисное окисление и радиация [Текст] / В. А. Барабой, В. Э. Орел, И. М. Карнаух. – К.: Наук. думка, 1991. – 256 с.
5. Королук, М. А. Методы определения активности каталазы [Текст] / М. А. Королук, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
6. Чевари, С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах [Текст] / С. Чевари, И. Чаба, И. Седей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.
7. Иванов, Ю. И. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах за программами [Текст] / Ю. И. Иванов, О. М. Погорелюк. – М.: Медицина, 1990. – 224 с.
8. Stoiber, N. Successful remission of extensive liver metastases in a breast cancer patient with acute liver failure using a combined chemotherapy regimen with mitomycin, folinate, and 5-fluorouracil (Mi/Fo/FU) [Text] / N. Stoiber, N. Hauser, B. Stoiber, M. K. Hohl, C. Sohn, M. H. R. Eichbaum // Onkologie. – 2010. – Vol. 33, Issue 11. – P. 4–4. doi: 10.1159/000321125
9. Якубець, О. І. Антиоксидантний статус лімфоцитів крові практично здорових жінок різних вікових груп і хворих на рак яєчника [Текст] / О. І. Якубець, Д. З. Воробець, З. Д. Воробець, М. Р. Гжегоцький // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип. 1 (2). – С. 132–135.
10. Sánchez-Gómez, F. J. Detoxifying Enzymes at the Cross-Roads of Inflammation, Oxidative Stress, and Drug Hypersensitivity: Role of Glutathione Transferase P1-1 and Aldose Reductase [Text] / F. J. Sánchez-Gómez, B. Díez-Dacal, E. García-Martín, J. A. G. Agúndez, M. A. Pajares, D. Pérez-Sala // Frontiers in Pharmacology. – 2016. – Vol. 7. doi: 10.3389/fphar.2016.00237
11. Рясцька, Я. Б. Стан процесів ПОЛ і функціонування системи антиоксидантного захисту у щурів з карциномою Герена за умов локального рентгенівського опромінення і застосування антиоксидантів [Текст] / Я. Б. Рясцька, Л. І. Остапченко, О. В. Дробінська // Фізика живого. – 2008. – Т. 16, № 1. – С. 62–67.
12. Raetska, Ya. B. Dynamics of rat blood serum biochemical parameters under malignant growth in condition of the antioxidant substance “greenization GREEN R” introduction [Text] / Ya. B. Raetska, T. V. Ischuk, L. I. Ostapchenko // Biomeditsinskaya Khimiya. – 2013. – Vol. 59, Issue 6. – P. 693–699. doi: 10.18097/pbmc20135906693
13. Гайда, Л. М. Активність глутатіонзалежних ферментів парієтальних клітин та гепатоцитів за умов розвитку експериментального атрофічного гастриту [Текст] / Л. М. Гайда, О. В. Дробінська, М. О. Тимошенко, Л. І. Остапченко // Фізика живого. – 2008. – Т. 16, № 1. – С. 144–148.

14. Raghavendra, B. A Study of Risk Factors of Cancer Cervix – A Case Control Study [Text] / B. Raghavendra, R. Nitturu, S. Kamble, A. R. B. Sameena, S. Basavaraj, K. S. Sridhara // International Journal of Health Sciences and Research. – 2014. – Vol. 4, Issue 12. – P. 6–16.
15. Siddique Y.H. Ara G. Afzal M. Estimation of lipid peroxidation induced by hydrogen peroxide in cultured human lymphocytes. Dose Response. 2012; 10 (1): 1-10.
16. Durackova, Z. Some current insights into oxidative stress [Text] / Z. Durackova // Physiol Res. – 2010. – Vol. 59, Issue 4. – P. 459–469.
17. Kimura, Y. Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress [Text] / Y. Kimura // The FASEB Journal. – 2004. doi: 10.1096/fj.04-1815fje
18. Alpert, A. J. Detection of oxidized and reduced glutathione with a recycling postcolumn reaction [Text] / A. J. Alpert, H. F. Gilbert // Analytical Biochemistry. – 1985. – Vol. 144, Issue 2. – P. 553–562. doi: 10.1016/0003-2697(85)90153-8
19. Meister, A. Glutathione, ascorbate, and cellular protection [Text] / A. Meister // Cancer Res. – 1994. – Vol. 54. – P. 1969s–1975s.
20. Valko, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer [Text] / M. Valko, C. J. Rhodes, J. Moncol, M. Izakovic, M. Mazur // Chemico-Biological Interactions. – 2006. – Vol. 160, Issue 1. – P. 1–40. doi: 10.1016/j.cbi.2005.12.009
21. Калинина, Е. В. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутатионредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов [Текст] / Е. В. Калинина, Н. Н. Чернов, М. Д. Новичкова // Успехи биологической химии. – 2014. – Т. 54. – С. 299–348.
22. Bocedi, A. Erythrocyte glutathione transferase: a general probe for chemical contaminations in mammals [Text] / A. Bocedi, R. Fabrin, O. Lai, L. Alfieri, C. Roncoroni, A. Noce et. al. // Cell Death Discovery. – 2016. – Vol. 2. – P. 16029. doi: 10.1038/cddiscovery.2016.29
23. Sharma, A. Glutathione S-transferases as antioxidant enzymes: Small cell lung cancer (H69) cells transfected with hGSTA1 resist doxorubicin-induced apoptosis [Text] / A. Sharma, B. Patrick, J. Li, R. Sharma, P. V. S. Jeyabal, P. M. R. V. Reddy et. al. // Archives of Biochemistry and Biophysics. – 2006. – Vol. 452, Issue 2. – P. 165–173. doi: 10.1016/j.abb.2006.04.006
24. Dorion, S. Activation of the p38 signaling pathway by heat shock involves the dissociation of glutathione S-transferase Mu from Ask1 [Text] / S. Dorion, H. Lambert, J. Landry // Journal of Biological Chemistry. – 2012. – Vol. 277, Issue 34. – P. 30792–30797. doi: 10.1074/jbc.m203642200
5. Koroljuk, M. A., Ivanova, L. I., Majorova, I. G., Tokarev, V. E. (1988). Metody opredeleniya aktivnosti katalazy. Laboratornoe delo, 1, 16–19.
6. Chevari, S., Chaba, I., Senej, I. (1985). Rol' superoksid-dismutazy v oksidativnykh processakh kletki i metod opredeleniya ee v biologicheskikh materialakh. Lab. delo, 11, 678–681.
7. Ivanov, Y. I., Pogorelyuk, O. M. (1990). Statistical analysis of biomedical research on the calculators for the results of the program. Moscow: Medicine, 224.
8. Stoiber, N., Hauser, N., Stoiber, B., Hohl, M. K., Sohn, C., Eichbaum, M. H. R. (2010). Successful Remission of Extensive Liver Metastases in a Breast Cancer Patient with Acute Liver Failure Using a Combined Chemotherapy Regimen with Mitomycin, Folate, and 5-Fluorouracil (Mi/Fo/FU). Onkologie, 33 (11), 4–4. doi: 10.1159/000321125
9. Yakobets, O. I., Vorobets, D. Z., Vorobets, Z. D., Gzhegotsky, M. R. (2016). Blood lymphocytes antioxidant state in different age groups of practically healthy women and patients with ovarian cancer. Visnyk problem biologii i medycyny, 1 (2), 132–135.
10. Sánchez-Gómez, F. J., Díez-Dacal, B., García-Martín, E., Agúndez, J. A. G., Pajares, M. A., Pérez-Sala, D. (2016). Detoxifying Enzymes at the Cross-Roads of Inflammation, Oxidative Stress, and Drug Hypersensitivity: Role of Glutathione Transferase P1-1 and Aldose Reductase. Frontiers in Pharmacology, 7. doi: 10.3389/fphar.2016.00237
11. Rayetska, Ya. B., Ostapchenko, L. I., Drobinsko, A. V. (2008). LPO status and functioning of antioxidant system in rats with Guerin carcinoma in conditions of local X-rays and the use of antioxidants. Physics living., 16 (1), 62–67.
12. Raetska, Ya. B., Ischuk, T. V., Ostapchenko, L. I. (2013). Dynamics of rat blood serum biochemical parameters under malignant growth in condition of the antioxidant substance “greenization GREEN R” introduction. Biomeditsinskaya Khimiya, 59 (6), 693–699. doi: 10.18097/pbmc20135906693
13. Gayda, L. M., Drobinsko, A. V., Tymoshenko, M. O., Ostapchenko, L. I. (2008). Activity of glutathione-dependent of parietal cells and hepatocytes under conditions of experimental atrophic gastritis. Physics living., 16 (1), 144–148.
14. Raghavendra, B., Nitturu, R., Kamble, S., Sameena, A. R. B., Basavaraj, S., Sridhara, K. S. (2014). A Study of Risk Factors of Cancer Cervix – A Case Control Study. International Journal of Health Sciences and Research, 4 (12), 6–16.
15. Siddique Y.H. Ara G. Afzal M. Estimation of lipid peroxidation induced by hydrogen peroxide in cultured human lymphocytes. Dose Response. 2012; 10 (1): 1-10.
16. Durackova, Z. (2010). Some current insights into oxidative stress. Physiol Res., 59 (4), 459–469.
17. Kimura, Y. (2004). Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress. The FASEB Journal. doi: 10.1096/fj.04-1815fje
18. Alpert, A. J., Gilbert, H. F. (1985). Detection of oxidized and reduced glutathione with a recycling postcolumn reaction. Analytical Biochemistry, 144 (2), 553–562. doi: 10.1016/0003-2697(85)90153-8
19. Meister, A. (1994). Glutathione, ascorbate, and cellular protection. Cancer Res., 54, 1969s–1975s
20. Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chemico-Biological Interactions, 160 (1), 1–40. doi: 10.1016/j.cbi.2005.12.009
21. Kalinina, E. V., Chernov, N. N., Novichkova, M. D. (2014). The role of glutathione, glutathione transferase and glutathione redoxin in the regulation of redox-dependent processes. Successes of Biological Chemistry, 54, 299–348.

References

22. Bocedi, A., Fabrini, R., Lai, O., Alfieri, L., Roncoroni, C., Noce, A. et. al. (2016). Erythrocyte glutathione transferase: a general probe for chemical contaminations in mammals. *Cell Death Discovery*, 2, 16029. doi: 10.1038/cddiscovery.2016.29

23. Sharma, A., Patrick, B., Li, J., Sharma, R., Jeyabal, P. V. S., Reddy, P. M. R. V. et. al. (2006). Glutathione S-transferases as antioxidant enzymes: Small cell lung cancer

(H69) cells transfected with hGSTA1 resist doxorubicin-induced apoptosis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 452 (2), 165–173. doi: 10.1016/j.abb.2006.04.006

24. Dorion, S., Lambert, H., Landry, J. (2002). Activation of the p38 Signaling Pathway by Heat Shock Involves the Dissociation of Glutathione S-Transferase Mu from Ask1. *Journal of Biological Chemistry*, 277 (34), 30792–30797. doi: 10.1074/jbc.m203642200

Дата надходження рукопису 14.09.2016

Расцька Яна Борисівна, кандидат біологічних наук, кафедра біохімії, ННЦ «Інститут біології і медицини», пр. Глушкова 2/12, м. Київ, Україна, 03127
E-mail: raetska@ya.ru

Маринин Єгор Дмитрович, кафедра біохімії, ННЦ «Інститут біології і медицини», пр. Глушкова 2/12, м. Київ, Україна, 03127
E-mail: egormarininbiochem@gmail.com

Савчук Олексій Миколайович, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, кафедра біохімії, ННЦ «Інститут біології та медицини», пр. Глушкова, 2/12, м. Київ, Україна, 03127
E-mail: olexiy.savchuk@yahoo.com